Vorstudien zu einer Synthese von Isochinolinderivaten.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

GENEHMIGT

VON DER PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN.

Von

Clemens Zöllner

aus Berlin.

ACAD. LUGD. BAT BIBL.

Tag der Promotion: 15. Juni 1910.

175

Referenten:

Prof. Dr. **Fischer.**

Prof. Dr. **Nernst.**

Emil Ebering, Berlin NW. 7, Mittelstraße 39.

Meinen Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535712_0015

Vorstudien zu einer Synthese von Isochinolinderivaten.

I. Teil.

Einwirkung von Ammoniak auf Dimethoxylphenylbrenztraubensäure und Methylendioxyphenylbrenztraubensäure.

Einleitung.

Im Jahre 1883 hat Plöchl[1] eine Arbeit veröffentlicht, in welcher er nachzuweisen glaubt, daß die von Glaser[2] im Jahre 1868 bereits beschriebene, von diesem Phenoxacrylsäure genannte Oxysäure β-Hydroxyzimmtsäure sei, während er selbst eine Oxysäure darstellte, welche er als Phenylglycidsäure

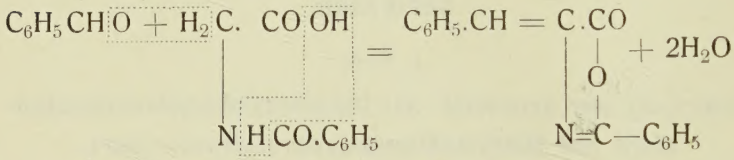
$$C_6H_5CH—CH.COOH$$
$$\diagdown\!\diagup$$
$$O$$

betrachtete. E. Erlenmeyer sen.[3] jedoch erklärte die Glasersche Säure schon im Jahre 1880 für Phenylglycidsäure[4], eine Annahme, die 12 Jahre später von E. Erlenmeyer jun. bestätigt wurde. Erlenmeyer jun. bewies nämlich im Jahre

---

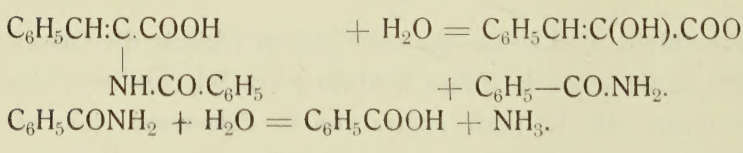
1. Ber. 16, 2815.
2. L. Ann. 147, 100.
3. Ber. 13, 957.
4. Der Name Glycidsäure stammt von Melikoff, welcher ihn für Oxacrylsäure vorschlug.

1892[5], daß die Glasersche Säure Phenylglycidsäure, daß dagegen die Plöchlsche Säure Phenylbrenztraubensäure ist. Zum Beweise dieser Behauptungen wurde von Plöchl und Erlenmeyer eine ganze Reihe von Verbindungen dargestellt. Hippursäure und Bittermandelöl wurden zu einem Lactimid, Benzal-Hippursäureanhydrid, kondensiert:



Inneres Anhydrid der Benzal-hippursäure oder Benzoylimidozimmtsäure.

Dieses Lactimid wurde durch mäßige Behandlung mit verdünnten Säuren oder Alkalien unter Wasseraufnahme in die entsprechende Benzoylimidozimmtsäure übergeführt. Durch längere Behandlung mit konzentrierter Alkalilauge geht die Reaktion weiter, indem die Benzoylimidozimmtsäure unter Bildung von Phenylbrenztraubensäure und Benzamid bezw. Benzoesäure und Ammoniak zerfällt.



Ferner tritt Umlagerung nach der „Erlenmeyerschen Regel“ ein:

5. L. Ann. 271, S. 150.

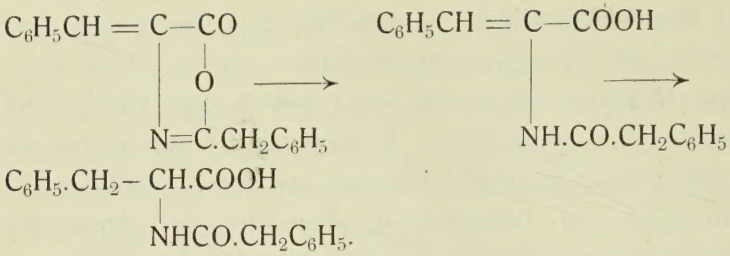
Besonders wichtig ist nun die Einwirkung von Ammoniak auf Phenylbrenztraubensäure. Schon Plöchl hatte diese Reaktion untersucht, hatte jedoch eine falsche und unklare Vorstellung davon. E. Erlenmeyer[6] untersuchte die Reaktion genauer und fand, daß bei der Einwirkung von Ammoniak auf Phenylbrenztraubensäure das Amid des Phenylacetylbenzylglykokolls entsteht, nach der Gleichung:

$$2C_6H_5CH_2.CO.COOH + 2NH_3 = C_6H_5CH_2.CH(NH.CO.CH_2.C_6H_5).CONH_2 + 2H_2O + CO_2$$

Das Amid des Phenylacetylbenzylglykokolls läßt sich dann, wie E. Erlenmeyer zeigte, durch Behandeln mit Alkali in Phenylacetylbenzylglykokoll überführen. Die Konstitution dieses Körpers bewies Erlenmeyer einerseits durch Spaltung mit Kalilauge in Benzylglykokoll und Phenylessigsäure, andererseits durch Synthese des Körpers, indem er Benzaldehyd und Phenacetursäure zu einem Lactimid kondensierte und dieses mit Natronlauge in die entsprechende offene Säure überführte, d. h. in α-Phenylacetylamidozimmtsäure, welche durch Reduktion mit Natrium-amalgam in Phenylacetylbenzyl-glykokoll übergeführt wurde, nach dem Schema:

$$C_6H_5CHO + H_2C(NH.CO.CH_2C_6H_5).CO.OH = C_6H_5CH=C(N=C(O).CH_2.C_6H_5).CO$$

6. E. Erlenmeyer und Kunlin L. Ann. 307, 146.



Wenn man nun zur Darstellung aller jener Körper statt vom Bittermandelöl ursprünglich vom Methylvanillin, d. h. vom Dimethyläther des Protokatechualdehyds ausgeht und diesen mit Hippursäure kondensiert und ebenso Piperonal mit Hippursäure vereinigt, so erhält man zwei Reihen von Körpern, von denen die einen alle im Benzolkern die Dimethoxylgruppe und die anderen die Methylendioxygruppe in 3-4-Stellung zur Seitenkette enthalten. Diese Körper sind von besonderem Interesse, da sie die Möglichkeit bieten, auf Grund ihrer Seitenkette Ringschluß herbeizuführen und so Isochinolinderivate mit den oben erwähnten Gruppen im Benzolkern synthetisch darzustellen. Derartige Isochinolinderivate sind jedoch ihrer Konstitution nach nahe verwandt mit vielen natürlichen Pflanzenalkaloiden, wie Laudanosin, Papaverin, Hydrastin, Narcotin, Berberin, vielleicht auch Morphin. Die Darstellung und Untersuchung jener Körperklassen wurde aus diesem wichtigen Grunde zum Gegenstand der folgenden Abhandlung gemacht.

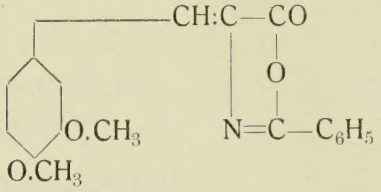
Experimenteller Teil.

Als Ausgangsmaterial wurden zunächst genügende Mengen Methylvanillin dargestellt nach dem von Decker und Koch[7] angegebenen Verfahren. Es wurde dazu käufliches Vanillin von der Firma Haarmann und Reimer benutzt und zum Methylieren Dimethylsulfat genommen. 50 g Vanillin wurden jedesmal mit 42 g Dimethylsulfat im Abzuge auf dem Wasserbade bis zum Schmelzen der Masse erwärmt und durchgeschüttelt. (Erwärmt man zu lange, so färbt sich die Masse dunkel-rötlich und man erhält ein unreines Präparat; es darf daher nur kurze Zeit erwärmt werden.) Zu der geschmolzenen Masse wurden unter andauerndem Schütteln und Schwenken des Kolbens 13 g Natriumhydrat in 30 ccm Wasser tropfenweise zugegeben. Danach wurde in einem Schütteltrichter mehrere Male ausgeäthert und die ätherische Lösung zur Entfernung von überschüssigem Vanillin mit Natronlauge durchgeschüttelt. Schließlich wurde die Aetherlösung mit Pottasche getrocknet und abdestilliert. Die Ausbeuten betrugen bei jedesmaliger Anwendung von 50 g Vanillin bei 5 Versuchen 29,5 g, 31 g, 32 g, 34,5 g und 41,7 g Methylvanillin.

---

7. Otto Koch, Diss. Recherches sur la Papavérine. Genève.

Inneres Anhydrid der Veratralhippursäure[8].



11,5 g Methylvanillin wurden in 20 ccm Essigsäureanhydrid gelöst, mit der entsprechenden für $1^1/_2$ Mol. berechneten Menge, d. h. 18,6 fein gepulverter Hippursäure und mit der für 1 Mol. berechneten Menge, d. h. 5,7 g wasserfreien Natriumacetats versetzt und das Gemenge etwa 1 Stunde auf dem Wasserbade in einem mit Steigrohr versehenen Rundkolben erwärmt. Dann wurde die klare, dunkel-rötliche Lösung in etwa $^3/_4$ l auf ca. 70° erwärmtes Wasser unter Umrühren hineingegossen, wobei ein orangefarbener Brei ausfiel, der anfangs flüssig, später fest wurde und nach dem Abkühlen auf einer Nutsche abgesaugt wurde. Die abfiltrierte Substanz wurde mit einer zum Lösen nicht genügenden Menge Alkohol kurze Zeit auf dem Wasserbade erwärmt und ging dabei in den kristallinischen Zustand über. Nach dem Abkühlen wurde filtriert, auf der Nutsche mit Aether bedeckt und im Dampftrockenschrank getrocknet. Auf diese Weise wurden 14 g (= 65,4 % der Theorie) eines neuen Körpers erhalten, der nunmehr eine rein gelbe Farbe zeigte. Aus dem Filtrat fielen bis zum nächsten Tage noch 2 g Substanz aus.

Der Versuch wurde abgeändert und noch einmal wiederholt:

---

[8] S. 8. Entspricht dem Anhydrid der Benzalhippursäure S. 6.

15 g Methylvanillin, 12,4 g Hippursäure (= 1 Mol.), 7,4 g Natriumacetat und 26,1 ccm Essigsäureanhydrid wurden wie vorher behandelt. Nach längerem Stehen auf dem Wasserbade kam die Substanz schon im Rundkolben aus der rötlichen Flüssigkeit in gelben schönen Kristallen heraus. Die überstehende Flüssigkeit wurde abgegossen und die Substanz kalt mit etwas Alkohol behandelt. Dann wurde auf der Nutsche filtriert und die gelbe Masse dreimal mit etwa 400 ccm Wasser ausgekocht, dann wieder filtriert mit Alkohol und Aether bedeckt und im Dampftrockenschrank getrocknet. Die Ausbeute betrug 15,8 g, d. h. 58 % der Theorie. In derselben Weise wurden jedoch noch mehrere Versuche gemacht, die eine bessere Ausbeute lieferten, wie nachstehende Tabelle zeigt:

Methyl-vanillin g	Hippur-säure g	Natrium-acetat g	Essigsäure-anhydrid ccm	Ausbeute g	Ausbeute %
29,5	32,4	14,8	52,2	36,3	67,65
31	34	15,5	52,5	38	67,38
32	34,5	16	55,6	42,4	72,84
34,5	37,2	17,1	60	38,7	61,67

Die Substanz ist in Wasser und Ligroin fast unlöslich, in Aether sehr schwer löslich. In Alkohol ist sie merklich löslich. Die alkoholische Lösung wird durch Natronlauge sofort entfärbt. In Aceton ist die Substanz schon in der Kälte leicht löslich; von Chloroform wird sie noch leichter aufgenommen. Die Löslichkeit in Essigester und Benzol ist in der Wärme größer als in der Kälte. Es wurde daher aus Benzol zur Analyse umkristallisiert.

In konzentrierter Schwefelsäure löst sich die Substanz

mit rotgelber Farbe, die beim Verdünnen mit Wasser in gelbgrüne Fluoreszenz übergeht.

0,2031 g Subst.: 0,5206 g CO_2 u. 0,0882 g H_2O.

0,2046 g Subst. 8,4 ccm N (17°, 771 mm).

Für $C_{18}H_{15}O_4N$ (309,15):

Ber.: C 69,87; H 4,89; N 4,54.

Gef.: C 69,91; H 4,86; N 4,85.

Die Substanz kristallisierte aus Benzol in gelben Täfelchen und schmolz bei 152° (korr.).

Veratral-Hippursäure.

$$(OCH_3)_2C_6H_3.CH{:}C.COOH$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\quad |$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad NH.CO.C_6H_5.$$

2 g des soeben beschriebenen gelben Kondensationsproduktes wurden in 100 ccm Wasser suspendiert, dazu 1 g kalzinierter Soda gesetzt und $2^1/_2$ Stunden auf freier Flamme am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Erkalten wurde von geringen Verunreinigungen filtriert und das Filtrat angesäuert, wodurch man einen weißen Niederschlag erhielt, der abfiltriert wurde. Plöchl und Erlenmeyer benutzten für diese Reaktion statt Soda Natronlauge; doch kann in diesem Falle der Prozeß leicht zu weit gehen, da derselbe auch zur Bildung der Brenztraubensäure führt, wie später gezeigt[9] werden soll. Es kommt auf die Konzentration der Natronlauge an und auf die Dauer der Operation. Der Versuch wurde daher mit Soda unternommen und gelang recht gut, insofern als sich reine Veratral-Hippursäure bildete, die frei

9. S. 14 dieser Arbeit.

von Phenylbrenztraubensäure war. Denn es zeigte sich, daß eine alkoholische Lösung des Rohproduktes mit Eisenchlorid[10] keine Färbung gab. Die Ausbeute betrug 2 g, d. i. 95 % der Theorie. Das Rohprodukt schmolz bei etwa 200° unter Zersetzung.

Bei einem anderen Versuch lieferten 6 g Anhydrid mit 150 ccm Wasser und 3 g Soda: 6 g der Veratral-Hippursäure.

Die Substanz löst sich in heißem Alkohol, in Essigester schwerer. Die Löslichkeit in Wasser und Benzol ist gering, ebenso in Chloroform. In Aether ist sie sehr gering. Aus Essigester kam die Substanz in schwach gelblichen sternartig verwachsenen Nadeln heraus, die gegen 213° schmelzen.

Zum Umkristallisieren wurde die 50fache Menge Essigester genommen.

0,2021 g Subst.: 0,4912 g CO_2 u. 0,0960 g H_2O.

0,2055 g Subst.: 8,2 ccm N (18°, 763 mm).

Für $C_{18}H_{17}O_5N$ (327,17):

Ber.: C 66,02; H 5,24; N 4,29.

Gef.: C 66,29; H 5,31; N 4,64.

Erhitzt man die Säure mit Essigsäureanhydrid, so bildet sich das gelbe Anhydrid der Veratral-Hippursäure zurück.

Methylester der Veratral-Hippursäure.

$$(OCH_3)_2C_6H_3CH{:}C.COOCH_3$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\quad |$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad NH.CO.C_6H_5.$$

6 g Anhydrid der Veratral-Hippursäure wurden in 60 ccm Methylalkohol suspendiert, auf dem Wasserbade er-

10. Siehe S. 16 dieser Arbeit.

hitzt und mit trockener, kalzinierter Soda versetzt, bis Lösung des gelben Körpers und fast völlige Entfärbung eintrat. Schließlich blieb die Soda als unlösliches weißes Pulver zurück und es wurde heiß filtriert. Das Filtrat erstarrte beim Erkalten fast zu einem weißen Brei, aus dessen Filtrat durch Abkühlen nochmals Substanz gewonnen wurde. Die Ausbeute betrug 6 g, d. i. 90% der Theorie. Der Schmelzpunkt des Rohproduktes war 148—150°.

Die Löslichkeit der Substanz ist in heißem Wasser größer als in kaltem; in Chloroform, Benzol und Essigester ist sie in der Wärme beträchtlich größer als in der Kälte; durch Ligroin kann die Substanz aus diesen Lösungen wieder ausgefällt werden. In Aether ist die Löslichkeit geringer.

2 g des oben genannten Rohproduktes wurden aus etwa 20 ccm Methylalkohol umkristallisiert; es kamen 1,8 g in schönen durchsichtigen platten Täfelchen heraus, die den Schmelzpunkt 147° zeigten (korr.). Das Schmelzen erfolgte unter geringer Gasentwicklung und Gelbfärbung. Vermutlich wird dabei das Anhydrid zurückgebildet.

0,1733 g des aus Methylalkohol umkristallisierten Produktes gaben 0,4235 g CO_2 und 0,0873 g H_2O.

0,1675 g Subst.: 5,9 ccm N (17°, 760 mm).

Für $C_{19}H_{19}O_5N$ (341,18):

Ber.: C 66,82; H 5,61; N 4,11.

Gef.: C 66,65; H 5,63; N 4,09.

3. 4-Dimethoxyl-phenyl-brenztraubensäure.

$(OCH_3)_2C_6H_3.CH_2.CO.COOH$.

10 g Anhydrid der Veratral-Hippursäure wurden mit 5 g Natriumhydrat und 50 ccm Wasser auf einem Baboblech

am Rückflußkühler gekocht. Nach etwa 20 Minuten war unter Ammoniakentwicklung klare Lösung eingetreten. Nach 4 Stunden wurde das Sieden unterbrochen, die heiße Lösung angesäuert und die als Nebenprodukt gebildete Benzoesäure im Dampfstrom möglichst vollständig abgetrieben. Nach dem Erkalten wurde filtriert. Die Ausbeute an Rohprodukt betrug 5 g, d. i. etwa 69% der Theorie; der Schmelzpunkt des Rohproduktes war 173—174°. Beim Erhitzen des trockenen Rohproduktes mit Essigsäureanhydrid trat keine Gelbfärbung ein, so daß also keine Veratral-Hippursäure, die sich bei der Reaktion[11] intermediär bildet, mehr anwesend sein konnte.

Bei der Wasserdampfdestillation bildete sich auf der Oberfläche ein dunkelbraunes Oel, welches beim Abkühlen zu dunklen Kügelchen erstarrte. Diese wurden aus der filtrierten Substanz mit einer Pinzette möglichst herausgelesen. Dies Nebenprodukt zeigte den Schmelzpunkt 113 bis 115°, wurde jedoch nicht weiter untersucht.

Die Substanz schmolz sowohl aus Eisessig wie aus Chloroform umkristallisiert bei 187° (korr.) unter Zersetzung, zeigte jedoch schon bei etwa 177° flüssige Teilchen. Aus Eisessig kommt sie in flachen Tafeln heraus.

In kaltem und warmem Aether ist sie schwer löslich. In heißem Wasser ist sie löslich. In warmem Benzol und Chloroform ist die Substanz schwer löslich. Leicht löst sie sich in Alkohol, sehr leicht in Aceton schon in der Kälte. In Essigester ist die Löslichkeit in der Wärme größer als in der Kälte.

---

11. Siehe Einleitung S. 6 dieser Arbeit.

Die Substanz gibt in Ammoniak gelöst mit $AgNO_3$ einen Niederschlag, der allmählich schwarz wird. In alkoholischer Lösung gibt sie mit Eisenchlorid Grünfärbung. Für die Analyse wurde das Rohprodukt im „Soxleth" mit Chloroform ausgezogen.

0,1728 g Subst.: 0,3734 g CO_2 u. 0,0813 g H_2O.

Für $C_{11}H_{12}O_5$ (224,09):

Ber.: C 58,90; H 5,39.

Gef.: C 58,93; H 5,26.

Oxim der Dimethoxyl-phenyl-brenztraubensäure.

$$(OCH_3)_2C_6H_3.CH_2.C.COOH$$
$$\|$$
$$NOH.$$

1 g der Brenztraubensäure wurde in 10 ccm 10%iger Natronlauge gelöst und mit einer Lösung von 1 g salzsaurem Hydroxylamin und 1 g Soda in etwas Wasser gut durchgeschüttelt. Nach 3 Tagen wurde mit verdünnter Salzsäure vorsichtig angesäuert und die ausgefallene Substanz im Exsikkator über Phosphorpentoxyd getrocknet. Die Ausbeute betrug 0,9 g, d. i. 84% der Theorie. Das Rohprodukt zeigte den Schmelzpunkt 170°.

Die Substanz ist in Benzol, Aether und Chloroform wenig löslich. In Alkohol löst sie sich beim Erwärmen, ebenso in Essigester und Wasser. Aus Essigester kommt sie in warzenartigen Kristallbildungen heraus; aus Wasser kristallisiert sie in feinen Nadeln. Das umkristallisierte Produkt zeigt den Schmelzpunkt 165° (korr.), wobei es sich zersetzt.

Für die Analyse wurde mehrere Male mit Essigester gelöst und mit Petroläther gefällt.

0,1626 g Subst.: 0,3282 g CO_2 u. 0,0819 g H_2O.
0,1659 g Subst.: 8,1 ccm N (14°, 758 mm).
Für $C_{11}H_{13}O_5N$ (239,14):
Ber.: C 55,20; H 5,48; N 5,87.
Gef.: C 55,05; H 5,63; N 5,74.

N-Homoveratroyl-C-veratryl-glykokoll-amid.

$(OCH_3)_2C_6H_3.CH_2.CH.NH.CO.CH_2C_6H_3(OCH_3)2$

$CO.NH_2$.

Wie schon erwähnt entsteht nach E. Erlenmeyer und Kunlin[12] bei der Einwirkung von Ammoniak auf Phenyl-brenztraubensäure das Amid des Phenyl-acetyl-benzyl-glykokolls, welches sich durch Behandlung mit Alkali in Phenyl-acetyl-benzyl-glykokoll überführen läßt. Es wurden nun mehrfach Versuche mit unserer neu dargestellten Brenztraubensäure gemacht. Die Formel des entstehenden neuen Körpers ist entsprechend dem in der Einleitung erwähnten Phenylacetylbenzylglykokollamid[13].

$(O.CH_3)_2C_6H_3CH_2CH.NH.CO.CH_2C_6H_3(O.CH_3)_2$

$CO.NH_2$.

Die Versuche gelangen in folgender Weise:

2 g Dimethoxyl-phenyl-brenztraubensäure wurden mit 10 ccm 25%iger Ammoniaklösung im Einschlußrohr auf 100° erhitzt. Nach 3 Stunden hatten sich aus der Lösung

12. E. Erlenmeyer und Kunlin L. Ann. 307, 146.
13. Siehe S. 7 dieser Arbeit.

Kristalle abgeschieden, welche filtriert und getrocknet wurden. Die Ausbeute betrug 0,8 g.

Das Filtrat wurde nochmal im Einschlußrohr erhitzt; doch wurde keine weitere Ausbeute erzielt. Die Substanz löst sich in heißem Wasser und kristallisiert daraus in Nadeln von bitterem Geschmack.

Die Löslichkeit in Benzol und Aether ist gering. In Essigester löst sich die Substanz beim Erwärmen. In Chloroform und Eisessig löst sie sich leicht. Zur Herstellung von Analysensubstanz wurde aus kochendem Alkohol umkristallisiert.

0,1572 g Subst.: 0,3614 g CO_2 u. 0,0918 g H_2O.

0,2103 g Subst.: 12,4 ccm N (16°, 752 mm).

Für $C_{21}H_{26}O_6N_2$ (402,28):

Ber.: C 62,64; H 6,51; N 6,97.

Gef.: C 62,70; H 6,51; N 6,82.

Die Substanz schmilzt bei 176—177° (korr.).

Ueberführung des soeben beschriebenen Amids in N-Homoveratroyl-C-veratrylglykokoll.

$$(OCH_3)_2C_6H_3CH_2.\underset{\displaystyle COOH}{\underset{|}{CH}}.NH.CO.CH_2.C_6H_3(OCH_3)_2$$

1 g des Glykokollamids wurde mit 5 ccm 15%iger Natronlauge und 15 ccm Wasser auf dem Wasserbade erwärmt. Es tritt schon nach $^1/_2$ Stunde fast vollständige Lösung ein, die Verseifung jedoch ist erst nach etwa 3—4 Stunden vollständig. In allen Fällen wurde so lange erhitzt, bis die Ammoniakentwicklung aufhörte. Es wurde filtriert

und angesäuert, wobei ein Oel ausfiel, welches in der Kälte erstarrte. Ausbeute: 0,7 g. Bei sorgfältiger Arbeit gelangt man bis zu 95 % der theoretischen Ausbeute.

Die Substanz ist in heißem Wasser ziemlich löslich; in Essigester ist sie in der Wärme löslich und kommt beim Erkalten in Stäbchen, die vielfach verwachsen sind, wieder heraus. In Benzol und Aether ist die Löslichkeit gering. Größer ist sie in Alkohol und Chloroform.

Die Substanz schmilzt bei 154° zu einer trüben Flüssigkeit, die bei 156—157° (korr.) klar wird.

0,2097 g Subst.: 0,4827 g CO_2 u. 0,1150 g H_2O.

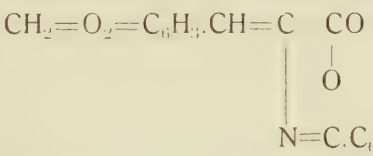
0,1660 g Subst.: 4,7 ccm N (14°, 758 mm).

Für $C_{21}H_{25}O_7N$ (403,26):

Ber.: C 62,49; H 6,25; N 3,47.

Gef.: C 62,78; H 6,14; N 3,33.

Inneres Anhydrid der Piperonal-hippursäure.



15 g Heliotropin (1 Mol.) wurden mit 18 g (1 Mol.) fein gepulverter Hippursäure, 7,5 g zerstoßenen Natriumacetats und 30 ccm Essigsäureanhydrid in einem Rundkolben unter öfterem Schütteln und Schwenken auf dem Wasserbade erhitzt. Die Masse wurde dunkelrotgelb und ging in eine klare Lösung über. Kurz danach kristallisierte schon das gelbe Kondensationsprodukt aus. Nach 1 Stunde etwa war die Ausscheidung beendet. Es wurde in der Kälte etwas

Alkohol zugegeben, dann abgenutscht und der gelbe Körper mehrere Male mit Wasser ausgekocht. Danach wurde filtriert, mit Alkohol und Aether benetzt und $^1/_4$ Stunde im Trockenschrank getrocknet. Die Ausbeute betrug 19,8 g, d. i. etwa 67 % der Theorie.

In Wasser, Aether und Ligroin ist die Substanz fast gar nicht löslich, in heißem Alkohol löst sie sich, wenn auch schwer. Die Löslichkeit in Benzol und Chloroform ist in der Wärme bedeutend größer als in der Kälte. In Aceton und Essigester löst sie sich schwer. Aus Benzol läßt sich die Substanz gut umkristallisieren und kommt in gelben zentrisch verwachsenen Nadeln heraus, die den Schmelzpunkt 197,4° (korr.) zeigen.

In konzentrierter Schwefelsäure löst sich die Substanz mit roter Farbe.

Für die Analyse wurde das mehrere Male mit Wasser ausgekochte Produkt aus Benzol umkristallisiert.

0,1636 g Subst.: 0,4182 g CO_2 u. 0,0549 g H_2O.

0,1810 g Subst.: 7,6 ccm N (18°, 764 mm).

Für $C_{17}H_{11}O_4N$ (293,12):

Ber.: C 69,60; H 3,79; N 4,78.

Gef.: C 69,71; H 3,76; N 4,89.

Piperonal-hippursäure.

$$CH_2{=}O_2{=}C_6H_3.CH{=}C.COOH$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad |$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad NH.CO.C_6H_5.$$

Auch hier wurde wie in der „Veratrylreihe“ die Aufspaltung des inneren Anhydrids zur offenen Säure nicht mit

NaOH, sondern mit Soda vorgenommen. 2 g des oben erwähnten gelben Körpers wurden in 100 ccm Wasser suspendiert und dazu 1 g kalzinierter Soda gegeben. Dann wurde etwa 2½ Stunden am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Erkalten wurde zunächst von den in der Flüssigkeit suspendierten Unreinigkeiten in einen Erlenmeyerkolben abfiltriert. Dann wurde unter Umschütteln mit Salzsäure versetzt bis zur deutlich sauren Reaktion. Der ausgefallene weiße Niederschlag wurde filtriert. Derselbe enthielt keine Brenztraubensäure, denn eine Probe des Niederschlages zeigte in Alkohol gelöst keine Grünfärbung mit Eisenchlorid[14]. Aus 2 g Anhydrid wurden auf diese Weise 1,9 g Säure erhalten, d. i. 90 % der Theorie.

Die Substanz ist in Wasser ziemlich unlöslich; auch in Ligroin, Benzol und Aether ist die Löslichkeit gering. Bedeutend besser ist sie in Essigester und noch größer ist sie in heißem Alkohol. Aus Essigester kommt sie in weißen Nadeln heraus.

Erhitzt man die Substanz mit Essigsäureanhydrid, so tritt Gelbfärbung ein: vermutlich bildet sich das Anhydrid zurück.

Auch beim Erhitzen auf etwa 200° tritt wahrscheinlich Anhydridbildung ein, wie sich bei der Schmelzpunktbestimmung zeigte. Denn bei jener Temperatur wurde der weiße Körper gelb und schmolz bei 235° (korr.) unter Gasentwicklung.

0,1596 g Subst.: 0,3763 g CO_2 u. 0,0607 g H_2O.

0,1629 g Subst.: 6,3 ccm N (17°, 760 mm).

---

14. Vergl. S. 16 und S. 25 dieser Arbeit.

Für $C_{17}H_{13}O_5N$ (311,14):
Ber.: C 65,56; H 4,22; N 4,50.
Gef.: C 65,41; H 4,33; N 4,50.

Methylester der Piperonal-hippursäure.

$$CH_2{=}O_2{=}C_6H_3.CH{=}C(NHCO.C_6H_5).COOCH_3$$

2 g des gelben Anhydrids wurden mit 20 ccm Methylalkohol auf dem Wasserbade erwärmt und mit einigen Tropfen 20%iger Sodalösung versetzt. Es löste sich bald alles, zugleich trat Entfärbung ein. Dann wurde etwa die dreifache Menge Wasser zugegeben und der ausgefallene weiße Niederschlag abfiltriert. Derselbe wurde getrocknet und aus Methylalkohol umgelöst, wobei die Substanz in zentrisch geordneten Nadeln herauskam, die den Schmelzpunkt 151° (korr.) zeigten. Bei der Bestimmung des Schmelzpunktes bemerkt man auch hier beim Erwärmen auf die Schmelztemperatur oder etwas höher Gelbfärbung, die auf eine Anhydridbildung hinzudeuten scheint.

Der Methylester löst sich in Wasser fast gar nicht, auch nicht in Alkalilösung. Benzol und Chloroform zeigen sich jedoch als gute Lösungsmittel. Dampft man die benzolische Lösung ab, so bleiben kuglige Kristallformationen zurück. Die Ausbeute an Ester betrug 1,8 g, d. i. 82% der Theorie. Für die Analyse wurde aus Methylalkohol umkristallisiert.

0,1607 g Subst.: 0,3913 g CO_2 u. 0,0656 g H_2O.
0,2010 g Subst.: 7,4 ccm N (17°, 756 mm).

Für $C_{18}H_{15}O_5N$ (325,16):
Ber.: C 66,43; H 4,66; N 4,31.
Gef.: C 66,41; H 4,57; N 4,26.

Aethylester der Piperonal-hippursäure.

Die Darstellung des Aethylesters erfolgte in ähnlicher Weise wie die des Methylesters. 2 g des Anhydrids wurden mit 40 ccm absolutem Alkohol versetzt und auf dem Wasserbade bis zum Sieden erwärmt. Dann wurde ebenfalls tropfenweise 20%ige Sodalösung zugegeben bis zur Entfärbung und Lösung, die nach etwa 20 Minuten eintritt. Die Bildung dieses Esters geht etwas schwerer vor sich wie die des Methylesters. Nach dem Abkühlen der Lösung wurde mit Wasser verdünnt, bis eine abfiltrierte Probe der Lösung mit Wasser keine Fällung mehr gab. Dann wurde alles filtriert und es ergab sich nach dem Trocknen eine Ausbeute von 2,2 g Aethylester, d. i. 95% der Theorie.

Die Substanz läßt sich aus Alkohol umkristallisieren und kommt in derben Nadeln heraus. Das umgelöste Produkt schmilzt bei 136° (korr.). Erhitzt man noch etwas höher, so tritt auch hier Gelbfärbung ein, die auf Anhydridbildung schließen läßt.

Die Substanz löst sich in Essigester, Benzol und Chloroform. Für die Analyse wurde aus Aethylalkohol umkristallisiert.

0,1794 g Subst.: 0,4430 g CO_2 u. 0,0820 g H_2O.
0,2050 g Subst.: 7,6 ccm N (19°, 775 mm).
Für $C_{19}H_{17}O_5N$ (339,18):
Ber.: C 67,22; H 5,06; N 4,13.
Gef.: C 67,35; H 5,11; N 4,36.

Methylen-dioxy-phenyl-brenztraubensäure.

$CH_2{=}O_2{=}C_6H_3.CH_2.CO.COOH.$

10 g des gelben Anhydrids der Piperonalhippursäure wurden mit einer Lösung von 5 g Natriumhydrat in 50 ccm Wasser am Rückflußkühler auf einem Baboblech erhitzt. Unter Ammoniakentwicklung trat nach $^1/_4$–$^1/_2$ Stunde vollständige Lösung ein. Nachdem die Flüssigkeit 4 Stunden gekocht hatte, wurde noch in der Hitze angesäuert und im Wasserdampfstrom destilliert, um die als Nebenprodukt gebildete Benzoesäure zu entfernen. Will man prüfen, ob die Brenztraubensäure rein ist, d. h. ob sie nicht noch intermediär gebildete Piperonalhippursäure enthält, so erhitzt man eine kleine Probe mit Essigsäureanhydrid. Bei Abwesenheit von Piperonalhippursäure darf keine Gelbfärbung eintreten, die auf Rückbildung des gelben Anhydrids aus etwa vorhandener Piperonalhippursäure hindeuten würde. In der Tat bestätigte ein diesbezüglicher Versuch die Reinheit der Brenztraubensäure. Sollte die Substanz auch nach der Wasserdampfdestillation noch Benzoesäure enthalten, so kann man diese aus der getrockneten Substanz mit Aether ausziehen. Die Ausbeute betrug bei obigem Versuch 6 g, d. i. 85 % der Theorie.

Die Substanz löst sich schwer in Wasser und Aether; auch in Benzol und Chloroform ist die Löslichkeit gering. Die Löslichkeit in Alkohol ist in der Wärme größer als in der Kälte. In Essigester löst sie sich leicht, noch leichter jedoch in Aceton. Auch in Eisessig löst sie sich in der Wärme und kommt aus der Lösung beim Erkalten in sternförmig verwachsenen Blättchen heraus.

Die Substanz schmilzt bei etwa 215° (korr.) unter Zer-

setzung. In Alkohol gelöst gibt sie mit Eisenchlorid Grünfärbung. Mit ammoniakalischer Silberlösung erhält man einen Niederschlag. Um Analysensubstanz herzustellen, wurde das Rohprodukt im Soxlethapparat längere Zeit mit Chloroform behandelt.

0,1514 g Subst.: 0,3184 g CO_2 u. 0,0509 g H_2O.

Für $C_{10}H_8O_5$ (208,1):

Ber.: C 57,66; H 3,88.

Gef.: C 57,36; H 3,77.

Oxim der Brenztraubensäure.

1 g der Säure wurde mit 1 g NaOH und 10 ccm Wasser versetzt, wobei sich alles löste. Ferner wurde eine Lösung von 1 g salzsaurem Hydroxylamin und 1 g Soda in wenig Wasser hergestellt. Beide Lösungen wurden zusammengegossen, gut durchgeschüttelt und drei Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde mit verdünnter Salzsäure vorsichtig angesäuert, filtriert, mit Wasser gewaschen und im Exsikkator über Phosphorpentoxyd getrocknet. Ausbeute 1 g, d. i. 93 % der Theorie.

Die Löslichkeit in Aether ist gering; ebenso die in Chloroform und Benzol. In Alkohol löst sich die Substanz leicht, noch leichter in Essigester und Aceton. Auch in viel Wasser löst sie sich und läßt sich daraus umkristallisieren, so daß man sie in verwachsenen Stäbchen erhält. Das so erhaltene Produkt wurde getrocknet und analysiert:

0,1508 g Subst.: 0,2976 g CO_2 u. 0,0570 g H_2O.

0,1409 g Subst.: 7,6 ccm N (18°, 749 mm).

Für $C_{10}H_9O_5$ (223,12):

Ber.: C 53,78; H 4,07; N 6,28.

Gef.: C 53,82; H 4,23; N 6,16.

Die Substanz zersetzt sich unter Schmelzerscheinungen bei etwa 170—171° (korr.).

N-Homopiperonoyl-C-piperonyl-glykokollamid.

$$CH_2{=}O_2{=}C_6H_3CH_2CH.NH.CO.CH_2\,C_6H_3{=}O_2{=}CH_2$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad |$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad CO.NH_2.$$

Dieser Körper entspricht ebenfalls in seiner Zusammensetzung dem von E. Erlenmeyer und Kunlin dargestellten Phenylacetylbenzylglykokollamid[15]

$$C_6H_5.CH_2.CH.NH.CO.CH_2C_6H_5$$
$$\qquad\quad |$$
$$\qquad CO.NH_2$$

und unterscheidet sich von dem in der „Veratrylreihe" dargestellten Glykokollamid dadurch, daß an Stelle der vier Methoxylgruppen zwei Methylendioxygruppen stehen. Zur Darstellung des Körpers wurden 2 g der Piperonylbrenztraubensäure mit 8 ccm 25proz. Ammoniak in einem Einschlußrohr in der Wasserbadkanone drei Stunden lang erhitzt. Nach dem Erkalten hatten sich Kristallmassen abgeschieden, die abfiltriert und mit verdünntem Ammoniakwasser gewaschen wurden. Die Ausbeute betrug 1,1 g. Zum Filtrat wurde noch kaltes Wasser zugesetzt, wodurch noch etwas ausfiel, jedoch sehr wenig.

15. Siehe S. 7 dieser Arbeit.

Die Substanz löst sich in Alkohol, aus dem sie in farblosen, zentrisch verwachsenen Nadeln kristallisiert, die den Schmelzpunkt 189,5 (korr.) zeigen. In Wasser ist sie schwer löslich, ebenso auch in den übrigen bekannten Lösungsmitteln Benzol, Chloroform, Aether und Essigester.

Das aus Alkohol umkristallisierte Produkt wurde analysiert und entsprach der Summenformel $C_{19}H_{18}O_6N_2$.

0,1408 g Subst.: 0,3177 g CO_2 u. 0,0600 g H_2O.

0,1686 g Subst.: 10,8 ccm N (16°, 756 mm).

Für $C_{19}H_{18}O_6N_2$ (370,2):

Ber.: C 61,59; H 4,91; N 7,57.

Gef.: C 61,54; H 4,77; N 7,44.

N-Homopiperonoyl-C-piperonylglykokoll.

$$CH_2{=}O_2{=}C_6H_3.CH_2.CH.NH.CO.CH_2.C_6H_3{=}O_2{=}CH_2$$
$$\quad\quad\quad

0,1562 g Subst.: 0,3502 g CO_2 u. 0,0663 g H_2O.
0,2011 g Subst.: 6,8 ccm N (18°, 770 mm).
Für $C_{19}H_{17}O_7N$ (371,18):
Ber.: C 61,42; H 4,63; N 3,78.
Gef.: C 61,15; H 4,75; N 3,98.

Die Substanz ist in kaltem und heißem Wasser schwer löslich. Aus einer Mischung von Alkohol und Benzol kristallisiert sie in sternartig verwachsenen Nadeln. Die Löslichkeit in Benzol ist gering, größer ist sie schon in Aceton und Essigester, sehr gut ist sie in Eisessig. Der Schmelzpunkt liegt bei 179° (korr.). Dieser Körper sowohl wie das entsprechende N-Homoveratroyl-C-veratrylglykokoll sollten nun als Ausgangsmaterial für die noch zu besprechende Bischler-Napieralskische Synthese verwendet werden. Doch wurden die Versuche noch nicht ausgeführt.

Erwähnt soll nur noch werden, daß das N-Homopiperonoyl-C-piperonyl-glykokoll schon beim Erwärmen unter Abspaltung von Kohlensäure und Wasser eine alkaloidartige Substanz liefert.

II. Teil.

Dihydro-isochinolinderivate.

Einleitung.

Während der erste Teil dieser Arbeit sich auf die Darstellung und Beschreibung von Körpern erstreckt, auf welche man die unten besprochene Bischler-Napieralskische Synthese zur Darstellung von Isochinolinderivaten anwenden kann, die jedoch noch nicht ausgeführt wurde, behandelt der nun folgende Abschnitt die direkte Synthese von Dihydroisochinolinderivaten, ausgehend von den Acylverbindungen des ω-Phenyl-äthylamins.

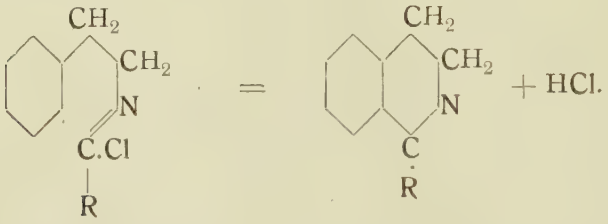
A. Bischler und B. Napieralski[16] haben solche Isochinolinverbindungen bereits dargestellt und bewiesen, daß jene Phenyl-äthyl-aminverbindungen sich durch wasserabspaltende Mittel zu 3 4 Dihydroisochinolinderivaten kondensieren lassen, welche in 1-Stellung die Alkyl- oder Acylgruppe des Acylrestes enthalten. Auch diese Isochinolinverbindungen sind mit den bereits erwähnten Pflanzenalkaloiden[17] verwandt und darum von besonderer Wichtigkeit.

Die Synthese von Bischler und Napieralski scheint jedoch keine sehr allgemeine Gültigkeit zu haben; sie verläuft erst bei höherer Temperatur und versagt in manchen

16. Ber. 26, 1903.

17. Siehe S. 8 dieser Arbeit.

Fällen überhaupt. Bischler und Napieralski versuchten daher die Synthese auf andere Weise, nämlich durch Salzsäure-Abspaltung der betreffenden Imidchloride, wie folgende Gleichung zeigt:



Doch sind ihre Versuche nach dieser Richtung, wie sie selbst mitteilen, resultatlos verlaufen. Im folgenden soll nun gezeigt werden, wie diese Ringschlußsynthese dennoch möglich ist und bei Temperaturen unter 100° verläuft, wenn man Aluminiumchlorid als Kondensationsmittel anwendet.

Experimentelles.

Darstellung des Ausgangsmaterials.

ω-Phenyl-aethyl-amin-chlorhydrat.

$C_6H_5.CH_2.CH_2.NH_2.HCl.$

25 g „technisches“ Benzylcyanid wurden in einem geräumigen Rundkolben mit 250 g absolutem Alkohol gemischt; dann wurde zum Sieden erhitzt und nach und nach 25 g Natrium in kleinen Stücken dazu gegeben, wobei die Masse während der Dauer der Operation im Sieden blieb, ohne daß besonders erhitzt wurde. Nach einiger Zeit färbte sich während dieser Operation die ganze Flüssigkeit rötlich; die Farbe ging jedoch beim Verdünnen mit Wasser, welches

zum Schluß vorsichtig zugegeben wurde, in schmutzig grün über. Am nächsten Tage wurde das gebildete Amin im Wasserdampfstrom übergetrieben in eine Lösung von 300 ccm verdünnter 12proz. Salzsäure; zugleich ging etwas überschüssiges Benzylcyanid über. Die salzsaure Flüssigkeit wurde mit Aether ausgeschüttelt, um das Benzylcyanid zu entfernen und dann eingedampft. Ausbeute 8 g, d. i. 31 % der Theorie.

Abänderung des Versuchs.

50 g chemisch reines Benzylcyanid wurden mit 500 g Alkohol versetzt und dazu 50 g Natrium gegeben. Die Reduktion wurde jedoch diesmal über freier Flamme unter Erhitzen auf einem Baboblech vorgenommen, so daß die Masse stark kochte. Nach der Wasserdampfdestillation wurde die saure Flüssigkeit in einem gut ziehenden „Abzug" sofort eingedampft, ohne daß vorher ausgeäthert wurde, da das Benzylcyanid sich beim Eindampfen verflüchtigt, während das salzsaure Salz zurückbleibt.

Ausbeute 24,4 g, d. i. 47,19 % der Theorie. Bei späteren Versuchen wurde jedoch in allen Fällen mit technischem Benzylcyanid gearbeitet und die Reduktion ohne besonderes Erhitzen vorgenommen. An Alkohol wurde immer die zehnfache Gewichtsmenge des angewandten Benzylcyanids genommen. Nur das Natrium wurde in wechselnden Mengen benutzt. Doch zeigte sich, daß die Ausbeute dadurch kaum beeinflußt wird. Arbeitet man mit größeren Mengen Natrium, so ergeben sich insofern Schwierigkeiten, als bei der Reduktion die Natriumstückchen sich nach einiger Zeit zu größeren Klumpen zusammenballen, die außen mit einer

Schicht von Natrium(hydr)oxyd überzogen sind, innen aber flüssiges Natrium enthalten, welches der Reaktion entzogen bleibt. Diese Klumpen müssen durch kräftiges Umrühren mit einem Glasstab oder einem zweckmäßig gebogenen Eisendraht ab und zu zerschlagen werden. Eventuell gibt man auch noch etwas frischen Alkohol hinzu, um die Auflösung des Natriums zu beschleunigen.

Tabellarische Uebersicht.

Benzylcyanid	Natrium	Ausbeute	
g	g	g	%
25	25	8	31
50 (rein)	50	24,4	47,19
50	150	20	38,68
50	100	17,2	33,26
100	140 (2 Mol.)	42	39
100	115 ($1^1/_2$ Mol.)	39	38
100	77 (1 Mol.)	41	39
100	105 ($1^1/_4$ Mol.)	42	39

ω-Phenyl-äthyl-amin.

$C_6H_5.CH_2.CH_2.NH_2$.

10 g salzsaures Amin wurden in sehr wenig Wasser gelöst und mit ganz konzentrierter Natronlauge versetzt. Dann wurde ausgeäthert und die ätherische Lösung mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen wurde rektifiziert. Ausbeute: 4 g, d. i. 52 % der Theorie. Siedepunkt 195—198°.

Verbessertes Verfahren:

10 g salzsaures Amin wurden in einem kleinen zylin-

drischen Scheidetrichter in sehr wenig Wasser gelöst und dazu Stücke von festem Aetznatron gegeben. Eventuell wurde mit Wasser gekühlt. Das Amin schied sich als dunkelbraune Zone über der wässrigen Schicht ab. Die letztere wurde abgelassen und zu dem noch im Scheidetrichter befindlichen Amin nochmals einige Stücke Aetzkali zugegeben, um ihm möglichst alles Wasser zu entziehen. Schließlich wurde nach mehrstündigem Stehen mit Aetzkali das noch abgeschiedene Wasser abgelassen und dann das Amin. Dieses wurde direkt rektifiziert. Ausbeute 5,8 g, d. i. 75 % der Theorie.

Pikrat des ω-Phenyl-äthyl-amins.

Das Pikrat läßt sich aus der benzolischen Lösung des Amins durch eine Lösung von Pikrinsäure in Benzol fällen. Das Salz löst sich in heißem Wasser und kristallisiert daraus beim Erkalten. In Aether, Benzol und Chloroform ist die Löslichkeit der Substanz gering, bedeutend größer ist sie in Alkohol und Essigester.

Das Pikrat schmilzt bei 171° (korr.)[18].

Für die Analyse wurde mit Essigester gelöst und mit Aether gefällt.

0,1579 Subst.: 21,8 ccm N (17°, 760 mm).

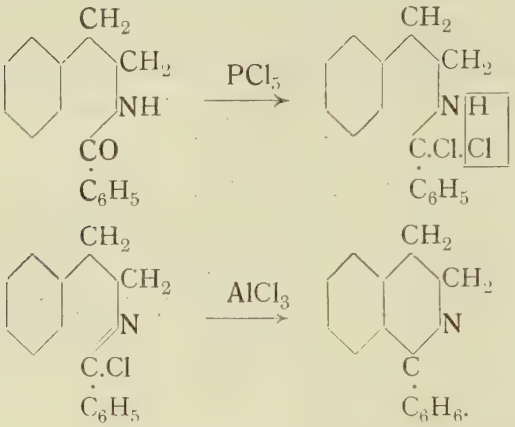
Für $C_8H_{11}N.C_6H_3(N_3O_7)$ (350,18):

Ber.: N 16,01.

Gef.: N 16,06.

18. Siehe Michaelis, Ber. 26, 2167.

Kondensation des Benzoyl-α-phenyläthylamins zu 1 Phenyl-3 . 4-dihydroisochinolin.



5 g Benzoylphenyläthylamin, die man gepulvert und gut getrocknet hat, werden mit 5,5 g feingepulvertem Phosphorpentachlorid möglichst unter Ausschluß von Feuchtigkeit auf dem Wasserbade erwärmt; es entsteht eine gelbliche Flüssigkeit. Das Phosphoroxychlorid wird im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand enthält nun das Imidchlorid, welches in die Dihydroisochinolinverbindung übergeführt werden soll. Man gibt Ligroin dazu und portionsweise 3 g gutes fein zerriebenes Aluminiumchlorid. Dann wird die Masse wiederum unter Ausschluß von Feuchtigkeit etwa 6 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt, wobei sich ein öliges Produkt bildet. Das Ligroin wird im Vakuum abgedampft. Die zurückbleibende Aluminiumverbindung wird mit eiskaltem Wasser zersetzt.

Darauf spült man den Kolben mit etwas verdünnter warmer Salzsäure aus und filtriert von dem Niederschlag, der aus überschüssigem Benzoylphenyläthylamin besteht, ab.

Aus dem Filtrat wird die Isochinolinbase mit Alkali frei gemacht, ausgeäthert und mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen bleibt der gewünschte Körper als Oel zurück und wird nunmehr im Vakuum rektifiziert. Bei 194—196° (korr.) und 23 mm Druck geht die Substanz über.

0,1330 g Subst.: 0,4226 g CO_2 u. 0,0777 g H_2O.

0,1865 g Subst.: 10,6 ccm N (18°, 770 mm).

Für $C_{15}H_{13}N$ (207,14):

Ber.: C 86,89; H 6,34; N 6,76.

Gef.: C 86,66; H 6,53; N 6,67.

Platinsalz des 1. Phenyl-3 . 4-dihydroisochinolins.

Das Platinsalz wird aus der salzsauren Lösung der Base mit Platinchlorid gefällt. Es ist auch von Bischler und Napieralski beschrieben worden, die seinen Schmelzpunkt zu 194—195° angeben. Das Salz wurde filtriert, mit Wasser, Alkohol und Aether gewaschen und getrocknet. Es zersetzt sich schmelzend bei 230—233°. Beim Erwärmen auf 100° bleibt das Gewicht konstant.

In kaltem Wasser und Alkohol ist das Platinsalz sehr schwer löslich; in konzentrierter Salzsäure löst es sich beim Erwärmen.

0,2160 g Subst.: 0,3479 g CO_2 u. 0,0668 g H_2O.

Für $C_{30}H_{28}N_2Cl_6Pt$ (823,75):

Ber.: C 43,72; H 3,40.

Gef.: C 43,92; H 3,46.

Pikrat des 1. Phenyl-3 . 4-dihydro-isochinolins.

Das Pikrat wird aus der ätherischen Lösung der Base

mit ätherischer Pikrinsäure gefällt und als gelber kristallinischer Niederschlag erhalten, der unter dem Mikroskop platte, rhombisch abgeschnittene Nadeln zeigt. Das Salz wurde in Chloroform gelöst, mit Aether ausgefällt, filtriert und getrocknet. Es schmilzt bei 175° (korr.).

Die Substanz löst sich in Alkohol, Benzol und Aceton in der Wärme leicht; auch in viel heißem Wasser ist sie löslich. In Chloroform löst sie sich schon in der Kälte und läßt sich aus der Lösung durch Aether wieder ausfällen.

0,1149 g Subst.: 0,2425 g CO_2 u. 0,0391 g H_2O.

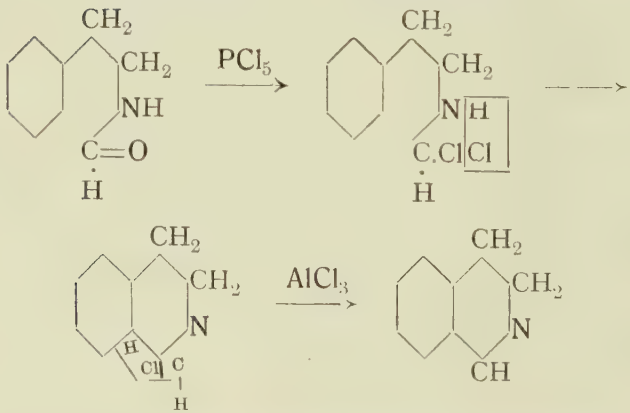
0,1057 g Subst.: 11,6 ccm N (15°, 759 mm).

Für $C_{15}H_{13}N.C_6H_3N_3O_7$ (436,2):

Ber.: C 57,77; H 3,79; N 12,85.

Gef.: C 57,56; H 3,80; N 12,85.

Kondensation der Formylverbindung.



Die Formylverbindung hätte bei der Kondensation entsprechend der Benzoylverbindung direkt Dihydroisochinolin liefern müssen. Es wurde daher auch auf die Formyl-

verbindung die Bischler-Napieralskische Synthese angewandt. 5,8 g Formylverbindung wurden in 50 ccm Chloroform gelöst und mit 8 g PCl_5 zwei Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Die Masse befand sich in einem Rundkolben, der durch ein „eingeschliffenes" Kühlerrohr mit aufgesetztem Chlorcalciumrohr verschlossen war, um möglichst jedes Eindringen von Feuchtigkeit zu verhindern. Es trat eine starke Entwicklung von Chlorwasserstoff ein. Nach zwei Stunden wurde das Chloroform im Vakuum ganz vorsichtig bei 30–45° abgedampft, so lange, bis auch alles Phosphoroxychlorid verschwunden war. Die Siedesteinchen müssen öfter erneuert werden, weil die dickflüssige Masse schließlich nur ganz träge siedet oder Blasen wirft. Danach wurde der Rückstand mit 40 ccm Schwefelkohlenstoff aufgenommen und dazu in kleinen Portionen unter Kochen auf dem Wasserbade und unter den oben angegebenen Vorsichtsmaßregeln, um die Feuchtigkeit abzuschließen, in etwa $1^1/_2$ Stunden 5,2 g Aluminiumchlorid gegeben. Dann wurde noch fünf bis sechs Stunden gekocht. Am nächsten Tage wurde der Schwefelkohlenstoff im Wasserbad vollständig abgedampft bei einer Temperatur von 30–70°. Der Rückstand wurde dreimal mit heißem Wasser in ein Becherglas ausgespült. Dann wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert und dreimal im Scheidetrichter ausgeäthert. Danach wurde mit Natronlauge alkalisch gemacht und wieder dreimal ausgeäthert. Dieser Aether wurde mit Natriumsulfat drei Stunden getrocknet und dann verdampft. Es blieben 1,1 g Substanz zurück, die zunächst als Dihydro-isochinolin angesehen wurden. Die Analyse des Platinsalzes entsprach dem jedoch nicht. Wahrscheinlich tritt bei dem Kondensations-

versuch eine CO-Abspaltung ein, so daß die Hauptmenge der Formylverbindung wieder in Phenyläthylamin übergeht. In der Tat wurde diese Annahme durch die Analyse sehr gut bestätigt, welche der Summenformel des Phenyläthylaminchloroplatinats $C_{16}H_{24}N_2PtCl_6$ entsprach.

0,2160 g Subst.: 0,2357 g CO_2 u. 0,0731 g H_2O.

0,2203 g Subst.: 0,0660 g Pt.

Für $C_{16}H_{24}N_2PtCl_6$ (651,78):

Ber.: C 29,46; H 3,71; Pt 29,89.

Gef.: C 29,76; H 3,78; Pt 30,00.

Es sind mehrere Versuche in der gleichen Anordnung gemacht worden, und es ist leider konstatiert worden, daß bei der Wasserdampfdestillation des alkalischen Reaktionsproduktes eine Flüssigkeit übergeht, die neben dem in Wasser verhältnismäßig leicht löslichen Amin noch eine andere Base enthalten muß. Auch riechen die Destillate unverkennbar nach Isochinolin. Es wurde nun versucht, das Amin durch Kochen mit Essigsäureanhydrid in die Acetylverbindung überzuführen und so vom Isochinolinderivat zu befreien. Der in verdünnter Salzsäure noch lösliche Teil der Base wurde nun isoliert und bei 30- 40 mm fraktioniert. Zwischen 195° und 205° ging ein stark nach Isochinolin riechendes Oel über, dessen Analyse indessen die Zahlen eines Acetyltetrahydroisochinolins lieferte.

0,1116 g Subst.: 0,3069 g CO_2 u. 0,0774 g H_2O.

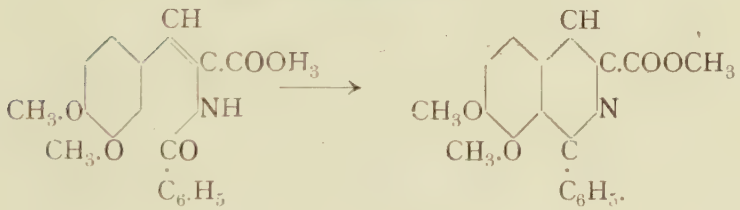
Ber.: C 75,36; H 7,5.

Gef.: C 75,00; H 7,76.

Diese Fraktion gab ein kristallinisches Produkt vom Schmelzpunkt 195°. Der Nachlauf, welcher deutlich nach Isochinolin roch, gab ein Pikrat, welches bei 218 219°

schmolz. Für Isochinolin ist der Schmelzpunkt des Pikrates 222 223° angegeben. Wie mir Dr. Decker mitteilte, ist es möglich, daß sich das Dihydroisochinolin in Isochinolin und Tetrahydroisochinolin umgesetzt hat, ähnlich wie dies bei der Doebnerschen Chinolinsynthese der Fall ist. Ferner stellte sich erst nach Schluß meiner Versuche heraus, daß das Ausziehen der roten Chloraluminiumschmelzen mittelst Salzsäure keine zum Isolieren von Basen geeignete Methode darstellt, da unter diesen Umständen mit Salzsäure harzartige, in Salzsäure unlösliche Doppelsalze der Base mit Aluminiumchlorid entstehen, die in den ungelösten Rückständen bleiben.

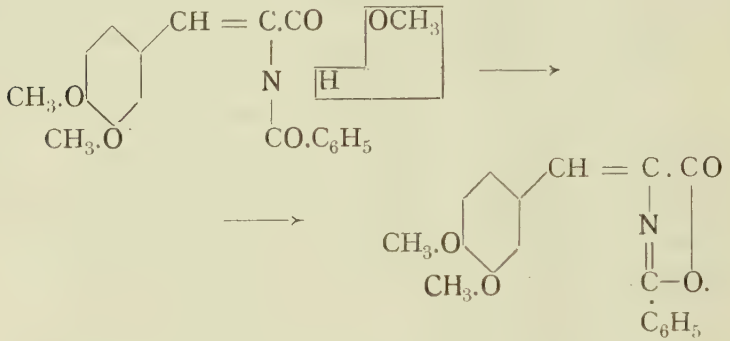
Kondensationsversuch mit dem Methylester der Veratral-hippursäure.[19]



2 g Methylester wurden mit 5 g P_2O_5 und 50 ccm Xylol etwa $^1/_4$ Stunde im Oelbade zum Sieden erhitzt. Dann wurde filtriert und das Xylol verdampft. Es blieb ein gelber schön kristallisierter Rückstand vom Schmelzpunkt 140°. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol schmolz die Substanz bei 150 151° (korr. 152). Der Schmelzpunkt dieser Substanz, die schon in der Farbe dem Anhydrid der Veratral-

19. Siehe S. 13 dieser Arbeit.

hippursäure glich, stimmte auch mit dem Schmelzpunkt jenes Körpers überein. Es war also ein „falscher Ringschluß“ eingetreten, d. h. Rückbildung des inneren Anhydrids anstatt Bildung eines Isochinolinderivates.



Nithromethan.

$$CH_2Cl.COOK \xrightarrow{KNO_2} CH_2NO_2.COOK \xrightarrow{H_2O} CH_3.NO_2 + KH.CO_3$$

Es wurde nach der Angabe von Steinkopf[20] eine Lösung von 200 g Monochloressigsäure in 200 g Wasser, ferner eine Lösung von 146 g Kaliumkarbonat (geglühte Pottasche) ebenfalls in 200 g Wasser und eine solche von 300 g Kaliumnitrit in 300 g Wasser hergestellt. Die Chloressigsäure wurde direkt in einem 3 Liter-Rundkolben gelöst; dazu wurde portionsweise unter lebhaftem Schwenken des Kolbens die Kaliumkarbonatlösung gegeben. Es bildete sich bald ein weißer Niederschlag, der sich erst ziemlich spät, als man den Rest der Pottaschelösung zugab, fast plötzlich wieder

20. Ber. 41, 4457.

auflöste, so daß man, abgesehen von den aus den Salzen stammenden, in der Lösung suspendierten Schmutzteilchen, eine klare Flüssigkeit erhielt. Eine Wasserkühlung war nicht nötig, da nur mäßige Erwärmung eintrat. Zu der so erhaltenen Flüssigkeit wurde dann die Nitritlösung gegeben und das ganze Flüssigkeitsgemisch auf einem Wasserbade vorgewärmt. Dabei färbte sich die Flüssigkeit bald dunkelrötlich, was vermutlich von der Zersetzung bereits gebildeten Nitromethans herrührte, denn es wurde beobachtet, daß, wenn Nitromethan längere Zeit mit Wasser in Berührung blieb, sich das Wasser rötlich färbte. Die vorgewärmte Lösung wurde an einem absteigenden Kühler über freier Flamme auf einem Baboblech erhitzt, bis eine lebhafte Kohlensäureentwicklung begann; dann wurde die Flamme entfernt und die Destillation blieb durch die Reaktionswärme lange Zeit im Gange. Das ölige Nitromethan ging mit den Wasserdämpfen über. Als die Reaktion nachließ, wurde wieder mit der Flamme erhitzt, bis das Stoßen des Kolbens weiteres Sieden unmöglich machte. Das mit den Wasserdämpfen übergegangene Nitromethan wurde in einem Scheidetrichter vom Wasser getrennt und das zurückbleibende Wasser wieder destilliert, wobei nochmal Nitromethan überging. Das hiervon abgetrennte Wasser wurde nochmal destilliert. Das so gewonnene Nitromethan wurde dann mit Chlorcalcium getrocknet und unter Zusatz von etwas gelbem Quecksilberoxyd rektifiziert. Die Ausbeute betrug 55 g, d. i. 43 % der Theorie, war also nicht so hoch wie die von Steinkopf angegebene Ausbeute. Es erwies sich bei weiteren Versuchen als zweckmäßig, bei der zweiten und dritten Destillation des abgetrennten nitromethanhaltigen Wassers,

nicht immer das ganze Destillat überzutreiben, sondern etwa nur die erste Hälfte aufzufangen, weil diese fast alles Nitromethan enthält und später fast in reines Wasser übergeht. Die Operation läßt sich dementsprechend beschleunigen.

Piperonylidennitromethan.

$$O = CH_2 = C_6H_3CH = CHNO_2.$$

Piperonylidennitromethan wurde nach einer von Knoevenagel und Walter[21] angegebenen Methode dargestellt:

30 g (1 Mol.) Piperonal und 13 g Nitromethan (statt 12,2 g = 1 Mol.) wurden in etwa 40 ccm absoluten Alkohol gelöst und zur Lösung 1 g salzsaures Methylamin und etwas Soda zugesetzt. Es entwickelten sich geringe Mengen CO_2. Nach einiger Zeit färbte sich die Lösung gelb und es begannen sich gelbe Kristalle des Kondensationsproduktes abzuscheiden. Die Ausscheidung war nach 3—4 Tagen beendet. Auch konnte man deutlich den Geruch des freien Methylamins wahrnehmen. Die Ausbeute an Rohprodukt betrug 40 g, d. i. 100 % der Theorie. Bei einem anderen Versuche wurden aus 60 g Piperonal, 26 g Nitromethan, 2 g Methylaminchlorhydrat und etwas kalzinierter Soda in 80 ccm absoluten Alkohol nach drei Tagen 77 g Substanz erhalten, d. i. 100 % der Theorie.

Veratral-nitromethan.

$$(OCH_3)_2C_6H_3.CH = CHNO_2.$$

1 g Methylvanillin wurde in wenig trocknem Methyl-

21. Ber. 37, 4504.

alkohol gelöst und mit 0,4 g Nitromethan (1 Mol. — 0,38 g) vermischt. Bei Kühlung wurde eine konzentrierte Lösung von Natriummethylat (2 Mol. — 0,28 g) in Methylalkohol tropfenweise unter Umschwenken zugegeben. Eine Ausscheidung eines weißen Natriumsalzes wurde nicht beobachtet, gab man jedoch zu einer Probe etwas Wasser, so entstand ein weißer Niederschlag. Mit verdünnter Salzsäure fiel ein dicker gelber Niederschlag aus. Ausbeute an Rohprodukt 0,7 g. Jedenfalls läßt sich die Ausbeute noch sehr verbessern, indem man etwas länger stehen läßt (der Versuch war nur einmal gemacht) oder noch besser, wie Bouveault und Wahl[22] angeben, wie auch Medinger[23] arbeitet, indem man das Natriumsalz 3—4 Stunden mit einer Lösung von wasserfreiem Chlorzink in Eisessig kocht und in Wasser stürzt. Für die Analyse wurde aus Methylalkohol umkristallisiert und im Vakuum getrocknet.

0,1566 g Subst.: 0,3285 g CO_2 u. 0,0765 g H_2O.

0,1552 g Subst.: 8,8 ccm N (16°, 766 mm).

Für $C_{10}H_{11}O_4N$ (209,12):

Ber.: C 57,38; H 5,31; N 6,70.

Gef.: C 57,21; H 5,46; N 6,68.

Die Substanz schmilzt bei 141—142° (unkorr.) (142 bis 143° korr.). Sie ist in Wasser, besonders in kaltem Wasser sehr schwer löslich. In Essigester ist sie ziemlich leicht löslich, besonders in der Wärme. Die oben beschriebene Methode von Knoevenagel wird hier auch vorzuziehen sein, denn wenn die Darstellung auch etwas länger dauert, so ist

22. Compt. Rend. 1902, II.

23. M. f. Ch. 27, 237.

sie doch mit weniger Manipulationen verbunden und liefert eine bessere Ausbeute.

α-Homo-piperonyl-aldoxim.[24]

$O_2 = CH_2 = C_6H_3.CH_2.CH = NOH.$

20 g Piperonylidennitromethan wurden mit 350 g 80proz. Alkohol, 21,4 g 79proz. Zinkstaub und 39,22 g Eisessig in einem Rundkolben am Rückflußkühler etwa eine Stunde erhitzt, bis die gelbe Farbe der Flüssigkeit verschwunden und etwa in schmutzig grün übergegangen war. Die beim Erkalten ausgeschiedene Kristallmasse wurde abgenutscht und das alkoholische Filtrat im Vakuum eingedampft.

α-Homo-piperonyl-nitril.

$O = CH_2 = C_6H_3.CH_2.CN.$

Der beim Eindampfen des alkoholischen Filtrats erhaltene Rückstand wurde mit einer genügenden Menge Essigsäureanhydrid aufgenommen und eine Stunde am Rückflußkühler gekocht. Dann wurde das Essigsäureanhydrid durch Zugabe von Soda und Wasser zersetzt, bis die Flüssigkeit deutlich alkalisch reagierte. Es wurde ausgeäthert und die ätherische Lösung, welche von brauner Farbe war, wurde abgedampft, wonach 3,5 g eines dunkelbraunen Oeles zurückblieben.

Piperonyl-äthyl-amin.

$O_2 = CH_2 = C_6H_3.CH_2.CH_2.NH_2.$

Die so erhaltenen 3,5 g Nitril wurden mit 50 ccm absolutem Alkohol zum Sieden erhitzt und dazu 5 g metallisches

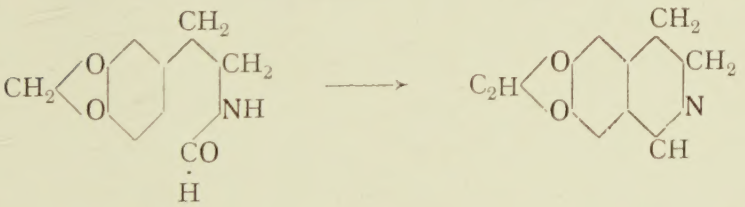
24. Vergl. Medinger, M. f. Ch. XXVII, 239.

Natrium in kleinen Stücken zugegeben, während die Flüssigkeit durch eine kleine Flamme in andauerndem Sieden erhalten wurde. Schließlich wurde mit Wasser verdünnt und die ausfallende Trübung mit Aether herausgelöst. Der Aether wurde mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wurde im Vakuum destilliert. Der Vorlauf wurde bei 25 mm Druck bis zu etwa 145° aufgefangen. Bei 18 mm Druck und 150—165° gingen dann 0,5 g wasserklares Amin über. Die Ausbeute war nicht gut. Das Platinsalz des Methylendioxyphenyläthylamins kristallisierte in plattenartigen orangefarbenen Kristallen, die sich aus Wasser umkristallisieren lassen. Sie schmelzen unter Schwärzung und Zersetzung bei 225° (unkorr.).

Das Pikrat ist in Alkohol leicht löslich, in Benzol jedoch weniger leicht.

Es bildet Nadeln vom Schmelzpunkt 169° (unkorr.).

Es war beabsichtigt, auch auf die Formylverbindung dieses Amins die Bischler-Napieralskische Synthese anzuwenden:



Leider mußten jedoch die Versuche aus Mangel an Material abgebrochen werden.

Der experimentelle Teil der vorliegenden Arbeit wurde im I. Chemischen Institut der Universität Berlin im November 1908 begonnen und im August 1909 zu Ende geführt.

Herrn Dr. Hermann Decker, dem ich die Anregung zu dieser Arbeit verdanke, fühle ich mich für die mannigfaltige und gütige Unterstützung, die er mir hat zuteil werden lassen, zu aufrichtigem Danke verpflichtet.

Es ist mir ferner ein Bedürfnis, dem Direktor des Instituts, Herrn Geh. Reg.-Rat. Prof. Dr. Emil Fischer, sowie den Herren Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. Gabriel u. Prof. Dr. R. Pschorr, welche viel dazu beitrugen, mir die Ausführung zu dieser Arbeit zu ermöglichen, herzlichen Dank zu sagen.

Lebenslauf.

Ich, Clemens Ernst Carl Johannes Zöllner, evangelischer Konfession, wurde am 7. Juni 1884 zu Berlin geboren als Sohn des früheren Bankiers Gustav Zöllner und seiner Ehefrau Therese, geb. Siemerling. Meine erste Schulbildung erhielt ich in dem Dorfe Bodstedt bei Barth a. d. Ostsee. In Berlin besuchte ich dann die Vorschule des Königl. Wilhelms-Gymnasiums und vorübergehend die Privatschule von Dr. Schönfeld. Ostern 1893 trat ich in die Quinta des hiesigen Falk-Real-Gymnasiums ein, welches ich Ostern 1904 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Um mich dem Studium der Naturwissenschaften und besonders dem der Chemie zu widmen, ließ ich mich an der Friedrich Wilhelms-Universität zu Berlin immatrikulieren, wo ich mein ganzes Studium ohne Unterbrechung durchführte. Am 4. August 1908 bestand ich das Verbandsexamen im I. Chemischen Institut der Universität.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen und Uebungen der Herren Professoren: Blasius, Dessoir, E. Fischer, Fr. Fischer, Gabriel, Grüneisen, Harries, van t'Hoff, Knoblauch, Landau, Markwald, Nernst, Paulsen, Riehl, Schottky, H. A. Schwarz, Stock, Warburg, Wichelhaus.

Die Promotionsprüfung bestand ich am 2. Juni 1910.